



(19)

(11) Publication number:

**05194225 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **04322466**(51) Int'l. Cl.: **A61K 31/44 A61K 9/20 A61K 47/18**(22) Application date: **05.11.92**(30) Priority: **07.11.91 JP 40332123**(43) Date of application publication: **03.08.93**

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**(72) Inventor: **OISHI NAOHIRO  
SHIBATA TOSHIYUKI  
IKEDA KUNIKI**

(74) Representative:

**(54) STABILIZED  
ANTIULCER AGENT-  
CONTAINING  
PREPARATION**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a stabilized antiulcer agent-containing preparation by using both an amino acid and a buffering agent as stabilizers for a specific benzimidazole compound having an antiulcer activity but unstable against acids.

**CONSTITUTION:** A benzimidazole compound having an antiulcer activity but unstable against acids [especially preferably 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl] benzimidazole compound] is compounded with the acid or alkali salt of an amino acid such as glycine or L-alanine and a buffering agent (preferably disodium hydrogenphosphate) as stabilizers to obtain a stabilized antiulcer agent-containing preparation. The amino acid and the buffering agent as the

**Best Available Copy**

stabilizers are preferably compounded in amounts of 0.01-10 pts.wt. and 1-20 pts.wt., respectively, per pt.wt. of the benzimidazole compound.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

(8)

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194225

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. <sup>*</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/44	ACL	7252-4C		
9/20	B	7329-4C		
47/18	J	7433-4C		
// (A 61 K 31/44 31:195)		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 7 頁)

(21)出願番号	特願平4-322466	(71)出願人	000006725 吉宮製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22)出願日	平成4年(1992)11月5日	(72)発明者	大石 直寛 福岡県築上郡吉宮町大字小祝955番地 吉 宮製薬株式会社中央研究所内
(31)優先権主張番号	特願平3-321230	(72)発明者	柴田 稔行 福岡県築上郡吉宮町大字小祝955番地 吉 宮製薬株式会社中央研究所内
(32)優先日	平3(1991)11月7日	(72)発明者	池田 國樹 福岡県築上郡吉宮町大字小祝955番地 吉 宮製薬株式会社中央研究所内
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 高宮城 勝

(54)【発明の名称】 安定化された抗潰瘍剤含有製剤

## (57)【要約】

【構成】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる、安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【効果】 酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物にアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を併用して配合した場合、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化され、着色が生じないことが見出された。その結果、これら安定化剤を用いることによって、安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られる。

74

(2)

特開平5-194225

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる、安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【請求項2】 ベンズイミダゾール系化合物が2-[(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物である請求項1記載の製剤。

【請求項3】 ベンズイミダゾール系化合物がオメプラゾール、ランソプラゾールまたは2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩である請求項1記載の製剤。

【請求項4】 アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩がグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニン、L-スレオニン、DL-スレオニン、L-イソロイシン、L-バリン、L-フェニルアラニン、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-リジンまたはL-リジン-L-グルタミン酸塩であり、緩衝剤がリン酸のアルカリ金属塩、酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物またはアルミニウムグリシネートである請求項1記載の製剤。

【請求項5】 錠剤、顆粒剤またはカプセル剤である請求項1記載の製剤。

【請求項6】 アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩がグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニンまたはL-グルタミン酸ナトリウムであり、緩衝剤がリン酸水素二ナトリウムである請求項1記載の製剤。

【請求項7】 ベンズイミダゾール系化合物、安定化剤であるアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩および緩衝剤を配合させてなる核錠に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング剤を被覆してなる請求項1記載の製剤。

【請求項8】 アンダーコーティング層に緩衝作用を有する制酸性物質ならびに必要に応じて緩衝剤を含有する請求項1および請求項7記載の製剤。

【請求項9】 アンダーコーティング層の緩衝作用を有する制酸性物質が炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネートまたは水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物であり、緩衝剤が酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリ

リン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、ピロリン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムである請求項8記載の製剤。

【請求項10】 脂溶性コーティング剤がセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースまたはメタアクリル酸・アクリル酸共重合物である請求項1および請求項7記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase阻害作用を有するベンズイミダゾール系化合物は胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤として有用である。その作用は強力かつ持続的であるため、シメチジン等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目されている。特に、特開昭54-141783号公報、特開昭61-50978号公報、特開平1-6270号公報等に記載されたベンズイミダゾール系化合物の胃酸分泌抑制作用は強力であり、臨床上の有用性が確認されている。しかしながら、これらベンズイミダゾール系化合物の安定性は懸念、固体状態では湿度、温度、光に対して不安定で、また酸性から中性域の水溶液中では、速やかに分解し、著しく着色する。また、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの製剤では製剤处方中の他成分に影響されて不安定になり、経日的な含量低下、着色変化が生じる。さらに、これらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、腸溶性基剤（セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合物など）との配合性も悪く含量低下、着色を生じる。このようにベンズイミダゾール系化合物の経口用製剤を製造するには、他成分の配合および腸溶性基剤のコーティングが必要であるにもかかわらず、前記のように安定性に悪影響をおよぼすため、製剤化が困難であった。したがって、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化させる必要がある。これまでに、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物の安定な製剤を得るために、アルカリ反応化合物を配合する方法（特開昭62-258320号公報）、マグネシウムまたはカルシウムの塩基性無機塩を配合する方法（特開昭62-27322号公報）、酸化マグネシウムおよびマンニトールを配合する方法（特開平2-22225号公報）等、

安定化剤、安定化方法について多くの研究がなされているが、さらに有用な安定化剤の開発が望まれている。

## 【0002】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような事情に鑑み、ベンズイミダゾール系化合物含有組成物の安定化を目的として、種々の安定化剤について試験を行ったところ、アミノ酸類と緩衝剤を併用することによって、上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を配合させてなる安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。本発明において、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物としては、2-[[(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物、具体的には前記各公開公報等に記載された化合物であって、たとえばオメプラゾール(5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジル)メチル]スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール)、ランソプラゾール(2-[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ビリジル]メチル]スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール)または2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩等が挙げられる。

【0003】本発明において、アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩とはグリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニン、L-スレオニン、DL-スレオニン、L-イソロイシン、L-バリン、L-フェニルアラニン、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-リジンまたはL-リジン-L-グルタミン酸塩などが挙げられ、これらを併用してもよいが、グリシン、グリシン塩酸塩、L-アラニン、DL-アラニンまたはL-グルタミン酸ナトリウムが好ましい。緩衝剤とはpHを8~9の弱アルカリ性に調節する添加剤を意味し、たとえばリン酸のアルカリ金属塩(リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムなど)、酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物(商品名:クムライト、協和化学工業)またはアルミニウムグリシネット(商品名:グリシナール、協和化学工業)などが挙げられ、これらを単独または併用して用いることができる。

が、リン酸水素二ナトリウムが好ましい。また、それぞれの配合量はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、アミノ酸類0.01~1.0重量部、緩衝剤0.01~1.0重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。本発明の安定化剤は、製薬上汎用されている添加剤、たとえば、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム

(商品名:エクスプロタブ、木村産業)、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ツイーン80(商品名)等の界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑潤剤などと共に添加してもよい。

【0004】本発明による組成物はベンズイミダゾール系化合物、安定化剤であるアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩および緩衝剤、さらに必要により上記の添加剤、水を練合機により均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえば予めベンズイミダゾール系化合物にアミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンズイミダゾール系化合物と添加剤を混和したものに安定化剤を添加してもよく、最終的にベンズイミダゾール系化合物に安定化剤が均一に接触する方法であればよい。得られた混合物を湿式造粒法により小粒とし、次いで打錠して錠剤用の素錠が得られる。あるいは押出し造粒機を用いて造粒し、次いでマルメライザー(富士パウダル社製)により顆粒剤用の核顆粒とすることができる。

【0005】このようにして得られた素錠、核顆粒に腸溶性コーティング剤を被覆することによって腸溶性製剤とすることができるが、腸溶性コーティング基剤による悪影響をなくすために、素錠、核顆粒上に1~2層のアンダーコーティング層を被覆する。アンダーコーティング用基剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルビロリドン等が挙げられ、アンダーコーティング層には緩衝作用を有する制酸性物質、すなわち炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネット、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物など、ならびに必要に応じて前記の緩衝剤を添加することもできる。また、腸溶性コーティング剤としては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、ポリビニルアセチートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸・アクリル酸共重合物(商品名:オイドラギット)等が用いられる。以上のようにして、経口投与に適した剤形である腸溶性の錠剤、顆粒剤

(4)

特開平5-194225

を得ることができ、また顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても外観の変化が少なく、含量の低下もほとんどない優れた安定性を示す。本発明の製剤は優れた胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用を有し、また毒性が低いので、ヒトを含む哺乳動物の消化器潰瘍等の治療に用いることができる。

【0006】

【実施例】以下に、実験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定され

るものではない。

## 実験例1

オメプラゾール100mg、各種アミノ酸100mgおよび緩衝剤であるリン酸水素二ナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )100mgを20mlの水に分散させ、25℃に保存し、白色懸濁液の経日的外観変化を調べた。また、アミノ酸と緩衝剤の一方を含まない対照液についても25℃における経日的外観変化を観察した。

【0007】

【表1】

表 1

	添加物質 (mg)	25℃ 外観変化			
		1日	3日	7日	
本 発 明	グリシン 100	白	白	白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100				
	L-アラニン 100	白	白	灰白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100				
	L-スレオニン 100	白	白	灰白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100				
	L-イソロイシン 100	白	白	白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100				
対 照	L-フェニルアラニン 100	白	白	灰白	
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100				
	なし -	淡紫	紫	黒紫	
	ア ミ ノ 酸	グリシン 100	紫	紫	黒紫
	L-アラニン 100	淡紫	紫	黒紫	
	L-イソロイシン 100	微褐	紫	黒紫	
	緩 衝 剤	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 200	淡褐	淡褐	淡褐
	ポリリン酸ナトリウム 200	微褐	微褐	淡褐	
	ピロリン酸ナトリウム 200	微褐	微褐	淡褐	
	酒石酸ナトリウム 200	淡紫	紫	紫	
	酢酸ナトリウム 200	微褐	淡紫	淡紫	
	炭酸水素ナトリウム 200	白	微褐	淡紫	
	リン酸水素二カリウム 200	淡褐	淡褐	淡褐	
	炭酸マグネシウム 200	白	微褐	淡褐	

【0008】この結果、アミノ酸または緩衝剤の単独に較べ、両者を用いるとオメプラゾールの着色が抑えられ、併用によりオメプラゾールが安定化されることが明らかになった。

【0009】実施例1

下記組成のうちオメプラゾール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロースおよびマンニットを総合機に取り、約20分間混合し、それにグリシンおよびリン酸水素二ナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )を溶解した適量の

精製水を加えて練合を行った後、流動乾燥機中で50℃、30分間乾燥した。乾燥後、篩を用いて14~24メッシュの顆粒を得た。

オメプラゾール	5.0 mg
グリシン	2.5 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	2.5 mg
結晶セルロース	4.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 mg
マンニット	56.5 mg
合 計	75.0 mg

## 【0010】実施例2

下記組成物を実施例1に準じて顆粒を得た。なお、L-

オメプラゾール	5.0 mg
L-グルタミン酸ナトリウム	2.5 mg
ボリリン酸ナトリウム	1.0 mg
結晶セルロース	4.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 mg
マンニット	58.0 mg
合 計	75.0 mg

## 【0011】実施例3

下記組成物を実施例1に準じて顆粒を得た。なお、L-

オメプラゾール	5.0 mg
L-アラニン	1.5 mg
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1.5 mg
結晶セルロース	4.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5 mg
マンニット	58.0 mg
合 計	75.0 mg

## 【0012】実施例4

実施例3で得た顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流

実施例3の顆粒

アンダーコーティング1	75.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg
合成ヒドロタルサイト	1.5 mg
タルク	0.5 mg
精製水	(64.5 mg)
計	5.5 mg

アンダーコーティング2	6.6 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg
酸化チタン	2.5 mg
タルク	0.5 mg
精製水	(64.5 mg)
計	6.6 mg

腸溶性コーティング	10.7 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7 mg
セタノール	0.5 mg
タルク	1.8 mg

(6)

特開平5-194225

メチレンクロライド	(33.0 mg)
エタノール	(86.0 mg)
精製水	(33.0 mg)
計	13.0 mg
合 計	100.0 mg

## 【0013】実施例5

下記組成のうちオメプラゾール、マンニット、エクスプロタブ、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを均一に混合し、それにL-イソロイシンおよびピロリン酸ナトリウムを溶解した適量の精製水

オメプラゾール	20.0 mg
L-イソロイシン	3.0 mg
ピロリン酸ナトリウム	3.0 mg
マンニット	99.2 mg
エクスプロタブ（一般名：カルボキシメチル	8.0 mg
スターチナトリウム）	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
合 計	135.0 mg

## 【0014】実施例6

実施例5で得られた錠剤（素錠）に下記組成のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング

1、2はハイコーティング（フロント産業）を用い、給気

実施例5の錠剤	135.0 mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.5 mg
クムライド（一般名：水酸化アルミニウム・	0.4 mg
炭酸水素ナトリウム共沈物）	
精製水	(2.3.0 mg)
計	1.9 mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1 mg
酸化チタン	1.0 mg
精製水	(56.0 mg)
計	4.1 mg
腸溶性コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3.1 mg
セタノール	0.2 mg
タルク	0.2 mg
エタノール	(35.0 mg)
精製水	(10.0 mg)
計	3.5 mg
合 計	144.5 mg

## 【0015】実施例7

下記处方に示した核顆粒を実施例1に準じて製造した。なお、安定化剤として使用したグリシンとピロリン酸ナトリウムは精製水に溶解して配合した。腸溶皮膜と核顆粒中のオメプラゾールとの間の配合変化を防止する目的でアンダーコーティング1中にクムライトとリン酸水素

を加えて、練合を行った後、流動乾燥機中で50℃、30分間乾燥した。乾燥した造粒末を24メッシュの筛で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり135mgの錠剤（素錠）を製造した。

温度70℃、排気温度40℃、パン回転数13 rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

ニナトリウム( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )を配合した。フィルムコーティングは流動噴霧乾燥機(大川原社)を用いて行った。アンダーコーティング1、2は給気温度75℃、排気温度55℃で行い、腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

(7)

特開平5-194225

## 核顆粒

オメプラゾール	5. 0mg
グリシン	2. 0mg
ピロリン酸ナトリウム	2. 0mg
結晶セルロース	4. 0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4. 0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0. 5mg
マンニット	52. 5mg
計	70. 0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 2mg
クムライト(一般名:水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物)	1. 2mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	0. 1mg
タルク	0. 5mg
精製水	(60. 0mg)
計	5. 0mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3. 5mg
酸化チタン	1. 0mg
タルク	0. 5mg
精製水	(65. 0mg)
計	5. 0mg
脂溶性コーティング	
オイドラギット L-30D-55(固形分) (一般名:メタアクリル酸・アクリル酸共重合物)	15. 0mg
ポリエチレングリコール6000	1. 3mg
ツイーン80	0. 7mg
タルク	3. 0mg
精製水	(50. 0mg)
計	20. 0mg
合計	100. 0mg

[0016]

【発明の効果】アミノ酸、アミノ酸の酸塩またはアミノ酸のアルカリ塩と緩衝剤をそれぞれ単独で用いて、ベンズイミダゾール系化合物に配合した場合、安定化効果は

全く得られなかつたが、これらを併用することによつて、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化されることが見出され、これらの併用により安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られた。

80

- (19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)  
(11) Unexamined Patent Application (Kokai) No. HEI 5[1993]-194225  
(12) Unexamined Patent Gazette (A)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: Classification Symbols: Internal Office Registration Nos.: FI:  
A 61 K 31/44 ACL 7252-4C  
9/20 B 7329-4C  
47/18 J 7433-4C  
//(A 61 K 31/44 8413-4C  
31:195)

(43) Disclosure Date: August 3, 1993  
Request for Examination: Not yet submitted  
Number of Claims: 10  
(Total pages: 7)

(54) Title of the Invention: Preparation Containing Stabilized Antiulcer Agent

(21) Application No. Hei 4[1992]-322466

(22) Filing Date: November 5, 1992

(31) Claim of Priority Right: Hei 3[1991]-321230

(32) Priority Date: November 11, 1991

(33) Country Claiming Priority: Japan (JP)

(72) Inventor: Naohiro Oishi

Yoshitomi Phan

## Central Research Laboratory

955 Koiwai, O-aza, Yoshitor

## Chikujo-gun, Fukuoka-ken

Toshiyuki Shibata

same address

Kuniki Ikeda

same address

Yoshitomi PH

6-9 Hirano-machi 2-chome Chuo-ku Osaka-shi Osaka

Katsu Takamiyashiro, Patent Attorney

(v.) Agent: Matsuo Tanahashi, Patent Attorney

## SPECIFICATION

### **(54) [Title of the Invention]**

Preparation Containing Stabilized Antiulcer Agent

### **(57) [Abstract]**

[Constitution] A preparation containing stabilized antiulcer agent, formed by blending amino acid, amino acid salt or amino acid alkali salt as stabilizer, along with buffering agent, with a benzimidazole compound that has antiulcer action and is not stable in acids.

[Effect] It was discovered that benzimidazole compounds have excellent stability and do not discolor when amino acid, amino acid salt or amino acid alkali salt used as stabilizer, along with buffering agent, are blended with benzimidazole compound that is not stable in acid. Preparations containing stabilized antiulcer agent are obtained by using these stabilizers.

### **[Claims]**

[Claim 1] A preparation containing stabilized antiulcer agent, formed by blending amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt used as stabilizer, along with buffering agent, with a benzimidazole compound that has antiulcer action and is not stable in acids.

[Claim 2] The preparation according to Claim 1, wherein the benzimidazole compound is 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound.

[Claim 3] The preparation according to Claim 1, wherein the benzimidazole compound is omeprazole, lansoprazole, or 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole sodium salt.

[Claim 4] The preparation according to Claim 1, wherein the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt is glycine, glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, L-threonine, DL-threonine, L-isoleucine, L-valine, L-phenylalanine, L-glutamic acid, L-glutamic acid hydrochloride, L-glutamic acid sodium salt, L-asparagine acid, L-asparagine acid sodium salt, L-lysine or L-lysine-L-glutamate, and the buffer is

phosphoric acid alkali metal salt, sodium tartrate, sodium acetate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, sodium polyphosphate, sodium pyrophosphoric acid, potassium metaphosphate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium silicate, calcium carbonate, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate or aluminum glycinate.

[Claim 5] The preparation according to Claim 1, which is a tablet, granule or capsule.

[Claim 6] The preparation according to Claim 1, wherein the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt is glycine, glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine or L-glutamic acid sodium salt, and the buffer is disodium hydrogen phosphate.

[Claim 7] The preparation according to Claim 1, wherein the benzimidazole compound, the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt used as stabilizer, and the buffering agent are blended to produce a core tablet, which is coated with 1-2 layers of undercoating, and an enteric coating is then applied thereupon.

[Claim 8] The preparation according to Claim 1 and Claim 7, wherein acid-controlling substance having a buffering action and, as necessary, buffering agent are contained in the undercoating layer.

[Claim 9] The preparation according to Claim 8, wherein the acid-controlling substance having buffering action in the undercoating layer is magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium silicate, synthetic hydrotalcite, aluminum hydroxide, aluminum glycinate or aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate, and the buffering agent is sodium tartrate, sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium polyphosphate, dipotassium hydrogen phosphate, sodium pyrophosphate, disodium hydrogen phosphate, trisodium phosphate or tripotassium phosphate.

[Claim 10] The preparation according to Claim 1 and Claim 7, wherein the enteric coating is cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetosuccinate, polyvinyl acetate phthalate, carboxymethylethylcellulose or methacrylic acid-acrylic acid copolymer.

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of industrial utilization] The present invention relates to a preparation containing stabilized antiulcer agent

[Prior art and problems to be solved by the invention] Benzimidazole compounds which have H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase inhibition action are useful as digestive ulcer treatments that strongly inhibit stomach acid secretion. This action is strong and persistent, and so these compounds are receiving attention as next-generation digestive ulcer treatments that will supplant histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist such as cimetidine. In particular, the benzimidazole compounds described in Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 54[1979]-141783, Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 61[1986]-60978 and Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Hei 1[1989]-6270 have particularly strong stomach acid secretion inhibitory actions, and their clinical effectiveness has been confirmed. However, these benzimidazole compounds have poor stability, and when in solid form, they are unstable with respect to moisture, heat and light. In addition, the substances rapidly decompose and become extremely discolored in acidic to neutral aqueous solutions. With preparations such as tablets, fine powders, granules, capsules and dispersions, the compounds are influenced by other components of the preparation formula and become unstable, leading to a decrease in content and discoloration over time. Among these preparations, when the compounds are coated to produce granules, they have poor compounding properties with respect to enteric bases (cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate, and methacrylic acid acrylic acid copolymer), and suffer content decrease and discoloration. When an oral preparation is to be manufactured in this manner using benzimidazole compound, in addition to problems arising from the need for compounding with other components and the use of enteric base coatings, there are also difficulties with formulation due to the detrimental influences on stability as described above. Consequently, it is necessary to appropriately stabilize these compounds when they are to be formulated in oral dosage forms. A great deal of research has been carried out on stabilizers and stabilization methods for obtaining preparations with stable benzimidazole compounds having antiulcer action; for example, methods that involve blending alkali reaction compounds (Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 62[1987]-258320), methods

enteric  
microsph

that involve the blending of basic inorganic salts of magnesium or calcium (Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Sho 62[1987]-277322), and methods that involve the blending of magnesium oxide and mannitol (Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. Hei 2[1990]-22225).

[0002]

[Means for solving the problems] The inventors of the present invention et al., in light of this state of affairs, carried out painstaking investigations concerning various stabilizers with the objective of stabilizing compositions that contain benzimidazole compounds. The present invention was thus perfected upon the discovery that the above problems can be eliminated by means of using amino acids and buffers in conjunction. Specifically, the present invention relates to a preparation containing stabilized antiulcer agent, formed by blending amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt used as stabilizer, along with buffering agent, with a benzimidazole compound having antiulcer action that is not stable in acids. In the present invention, examples of benzimidazole compounds that have antiulcer action and are not stable in acid include 2-[ $(2\text{-pyridyl})\text{methylsulfinyl}$ ]benzimidazole compounds, and specifically, the compounds described in the various aforementioned publications; for example, omeprazole (5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole), lansoprazole (2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole) or 2-[[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole sodium salt.

[0003] In the present invention, examples of amino acids, amino acid acid salts and amino acid alkali salts include glycine, glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, L-threonine, DL-threonine, L-isoleucine, L-valine, L-phenylalanine, L-glutamic acid, L-glutamic acid hydrochloride, L-glutamic acid sodium salt, L-asparagine, L-asparagine sodium salt, L-lysine and L-lysine-L-glutamic acid salt. These substances can be used in conjunction, but it is preferable to use glycine, glycine hydrochloride, L-alanine, DL-alanine or L-glutamic acid sodium salt. The term "buffer" refers to an additive that controls the pH in the weakly alkaline range of 8-9. Examples include phosphoric acid alkali metal salts (disodium hydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, trisodium phosphate, tripotassium phosphate, sodium dihydrogen phosphate and potassium dihydrogen phosphate), sodium tartrate, sodium acetate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, sodium polyphosphate, sodium pyrophosphate, potassium metaphosphate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate,

magnesium silicate, calcium carbonate, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate (product name, Cumulite; Kyowa Chemical Industry Co.) and aluminum glycinate (product name Glycinal; Kyowa Chemical Industry Co.). These substances can be used individually or in conjunction, but disodium hydrogen phosphate is preferred. In addition, the preferred blend amounts of these substances are in the ranges of 0.01-10 parts by weight of amino acid and 0.01-10 parts by weight of buffer with respect to 1 part by weight of benzimidazole compound. However, amounts are not restricted to these ranges. The stabilizer of the present invention can be added together with additives that are commonly used in drugs, for example, mannitol, corn starch, crystalline cellulose and other excipients, hydroxypropylcellulose and other binders, hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution, carboxymethylstarch sodium (product name Explotab; Kimura Sangyo), carboxymethylcellulose calcium and other disintegration agents, sodium laurylsulfate, Tween 80 (product name) and other surfactants, and magnesium stearate, talc and other glazes.

[0004] The composition of the present invention is obtained by using a kneader to uniformly blend the benzimidazole compound, the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt stabilizer, the buffering agent, the above additives, and water, used as necessary. However, the blending method, for example, can involve blending the benzimidazole compound with the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt and buffering agent to produce a material, which is then blended with the additives. Alternatively, a method can be used wherein the benzimidazole compound is blended with the additives to produce a material to which the stabilizer is added, followed by bringing about uniform contact between the stabilizer and benzimidazole compound. The resulting mixture is then finely granulated with a wet granulator, and the material is then subjected to tabletization to produce uncoated tablets for tablet production. Alternatively, the material can be granulated using an extrusion granulator, and then formed into core granules for producing granules.

#### [0005]

The uncoated or core granules obtained in this manner can be formed into an enteric preparation by coating the core granules with enteric coating. However, in order to eliminate detrimental effects due to the enteric coating base, 1-2 layers of undercoating is applied to the uncoated or core granule. Examples of undercoating bases that can be cited include hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and polyvinylpyrrolidone. Substances that can be added to the undercoating layer include

acid controlling substances having buffering action such as magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium silicate, synthetic hydrotalcite, aluminum hydroxide, aluminum glycinate, aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate, and as necessary, the aforementioned buffering agents. In addition, examples of enteric coating agents that can be used include cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate, carboxymethylcellulose and methacrylic acid-acrylic acid copolymer (product name Eudragit). The enteric tablet or granule that is of a dosage form that is appropriate for oral administration can be obtained as described above, and in addition, the granules can be packaged into capsules to produce a capsule. The preparation obtained in this manner experiences little change in external appearance even over long-term storage, and exhibits excellent stability with almost no decrease in content. The preparation of the present invention also has excellent stomach acid secretion inhibition action and antiulcer action, along with low toxicity. As a result, the preparations can be used in the treatment of digestive ulcers in mammals including humans.

[0006]

[Working examples] The present invention is described in additional detail below by providing working examples and application examples, but the present invention is not restricted to these examples.

#### Working Example 1

100 mg of omeprazole, 100 mg of various amino acids and 100 mg of disodium hydrogen phosphate ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) used as buffering agent were dispersed in 20 mL of water. While maintaining a temperature of 25°C, the change in external appearance over time of the white dispersion was investigated. In addition, the change in external appearance over time at 25°C was observed for a control solution that did not contain either the amino acid or the buffering agent.

[0007]

Table I

		Additive (mg)	Change in appearance, 25°C		
			1 day	.3 days	7 days
Present Invention	Glycine	100	White	White	White
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	100			
	L-Alanine	100	White	White	Gray-white
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	100			
	L-Threonine	100	White	White	Gray-white
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	100			
Control	L-Isoleucine	100	White	White	White
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	100			
	L-Phenylalanine	100	White	White	Gray-white
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	100			
	None	--	Light purple	Purple	Black-purple
	Amino acid	Glycine	100	Purple	Black-purple
Control	L-Alanine	100	Light purple	Purple	Black-purple
	L-Isoleucine	100	Light purple	Purple	Black-purple
	Buffering Agent	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	100	Light brown	Light brown
	Sodium polyphosphate	200	Brown tint	Brown tint	Light brown
	Sodium pyrophosphate	200	Brown tint	Brown tint	Light brown
	Sodium tartrate	200	Light purple	Purple	Purple
	Sodium acetate	200	Brown tint	Light purple	Light purple
	Sodium bicarbonate	200	White	Brown tint	Light purple
	Disodium hydrogen phosphate	200	Light brown	Light brown	Light brown
	Magnesium carbonate	200	White	Brown tint	Light brown

[0008]

As a result, it was clear that the use of amino acid and buffering agent in conjunction inhibited omeprazole discoloration better than when either substance was used individually, and that the use of these substances in conjunction stabilized the omeprazole.

[0009]

#### Working Example 1

In the composition indicated below, the omeprazole, crystalline cellulose, hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution, hydroxypropylcellulose and mannitol were introduced into a kneader, and were mixed for about 20 min. A solution produced by dissolving glycine and sodium dihydrogen phosphate (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O) in an appropriate amount of water was then added to this material, and kneading was

performed. The material was then dried for 30 min at 50°C in a fluidization dryer. After drying, a screen was used to obtain 14-24 mesh granules.

Omeprazole	5.0 mg
Glycine	2.5 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	2.5 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	56.5 mg
Total	75.0 mg

#### [0010] Working Example 2

Granules were obtained from the following composition according to Working Example 1. The L-glutamic acid sodium salt and sodium pyrophosphate were dissolved in purified water and blended.

Omeprazole	5.0 mg
L-glutamic acid sodium salt	2.5 mg
Sodium polyphosphate	1.0 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	58.0 mg
total	75.0 mg

### [0011] Working Example 3

Granules were obtained from the following composition according to Working Example 1. The L-alanine and dipotassium hydrogen phosphate ( $K_2HPO_4$ ) were dissolved in purified water and blended.

Omeprazole	5.0 mg
L-Alanine	1.5 mg
$K_2HPO_4$	1.5 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	58.5 mg
total	75.0 mg

### [0012] Working Example 4

A coating of the following composition was applied to the granules obtained in Working Example 3 to obtain enteric granules. The undercoatings 1 and 2 were applied using a fluidization spray dryer (Okawara) at a feed gas temperature of 75°C and an exhaust gas temperature of 55°C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 65°C and an exhaust gas temperature of 50°C.

Granules of Working Example 3	75.0 mg
Undercoating 1	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Synthetic hydrotalcite	1.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)

Total	5.5 mg
<b>Undercoating 2</b>	
Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Titanium oxide	2.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)
Total	6.5 mg
<b>Enteric coating</b>	
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	10.7 mg
Cetanol	0.5 mg
Talc	1.8 mg
Methylene chloride	(33.0 mg)
Ethanol	(86.0 mg)
Purified water	(33.0 mg)
Sum	13.0 mg
Total	100.0 mg

#### [0013] Working Example 5

In the following composition, the omeprazole, mannitol, Explotab, sodium laurylsulfate and hydroxypropylcellulose were mixed until uniform, and a solution of L-isoleucine and sodium pyrophosphate dissolved in an appropriate amount of purified water was added thereto. After mixing, the material was dried in a fluidization dryer at 50°C for 30 min. The dried granule powder was then sized with a 24 mesh screen, and magnesium stearate was added. Subsequently, 135 mg tablets (uncoated tablets) were manufactured with a rotary tabletizer.

Omeprazole	20.0 mg
L-isoleucine	3.0 mg
Sodium pyrophosphate	3.0 mg
Mannitol	99.2 mg
Explotab (generic name: carboxymethylstarch sodium)	8.0 mg
Sodium laurylsulfate	0.3 mg
Hydroxypropylcellulose	1.0 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Total	135.0 mg

[0014] Working Example 6

A coating of the following composition was applied to the tablets (uncoated tablets) obtained in Working Example 5 to obtain enteric tablets. The undercoatings 1 and 2 were applied using a Hicoater (Freund Co., Ltd.) at a pan rotation rate of 13 rpm, a feed gas temperature of 70°C and an exhaust gas temperature of 40°C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 55°C and an exhaust gas temperature of 37°C.

Tablet of Working Example 5	135 mg
Undercoating 1	
Hydroxypropylmethylcellulose	1.5 mg
Cumulite (generic name: aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate)	0.4 mg
Purified water	(23.0 mg)
Total	1.9 mg
Undercoating 2	

Hydroxypropylmethylcellulose	3.1 mg
Titanium oxide	1.0 mg
Purified water	(56.0 mg)
Total	4.1 mg
Enteric coating	
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	3.1 mg
Cetanol	0.2 mg
Talc	0.2 mg
Ethanol	(35.0 mg)
Purified water	(10.0 mg)
Sum	3.5 mg
Total	144.5 mg

[0015]

#### Working Example 7

Core granules having the formulation presented below were manufactured according to Working Example 1. The glycine and sodium pyrophosphate that were used as stabilizers were dissolved in purified water and blended. Cumulite and disodium hydrogen phosphate ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) were blended in the undercoating (1) with the objective of preventing blending and modification between the omeprazole in the core grains and the enteric coating. A fluidization spray dryer (Okawara) was used for the film coating. Undercoatings 1 and 2 were applied at a feed gas temperature of 75°C and a exhaust gas temperature of 55°C. The enteric coating was applied at a feed gas temperature of 55°C and an exhaust gas temperature of 40°C.

**Core granules**

Omeprazole	5.0 mg
Glycine	2.0 mg
Sodium pyrophosphate	2.0 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substitution hydroxypropylcellulose	4.0 mg
Hydroxypropylcellulose	0.5 mg
Mannitol	52.5 mg
total	70.0 mg

**Undercoating 1**

Hydroxypropylmethylcellulose	3.2 mg
Cumulite (generic name: aluminum hydroxide-sodium bicarbonate coprecipitate)	1.2 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	0.1 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(60.0 mg)
total	5.0 mg

**Undercoating 2**

Hydroxypropylmethylcellulose	3.5 mg
Titanium oxide	1.0 mg
Talc	0.5 mg

Purified water (65.0 mg)

Total 5.0 mg

Enteric coating

Eudragit L-30D-55 (solid) 15.0 mg

(genetic name: methacrylic acid acrylic acid copolymer)

Polyethylene glycol 6000 1.3 mg

Tween 80 0.7 mg

Talc 3.0 mg

Purified water (50.0 mg)

Sum 20.0 mg

Total 100.0 mg

[0016]

Effect of the invention

Stabilization effects were not obtained when the amino acid, amino acid acid salt or amino acid alkali salt and the buffering agent were used individually and blended in benzimidazole compound. However, it was found that the benzimidazole compound was extremely stable when these substances were used in conjunction. Preparations containing stabilized antiulcer agent were obtained by using these substances in conjunction.

2/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009584650

WPI Acc No: 1993-278196/199335

XRAM Acc No: C93-124047

Anti-ulcer agent - contains benzimidazole cpd., amino acid and buffer,  
giving good stability

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 5194225	A	19930803	JP 92322466	A	19921105	199335 B

Priority Applications (No Type Date): JP 91321230 A 19911107

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 5194225	A	7		A61K-031/44	

Abstract (Basic): JP 5194225 A

New anti-ulcer agent contg. (1) benzimidazole cd. with antiulcer ability, unstable to acid, and (2) amino acid, acid salt of amino acid, or alkaline salt of amino acid, and a buffer, as stabilisers.

Pref. benzimidazole cpd is 2-((2-pyridyl) methyl sulphinyl)) benzimidazole cpd., omeprazole, lansoprazole, or 2-((4-(3-methoxy propoxy)- 3-methyl-2-pyridyl) methyl sulphinyl)-1H-benzimidazole sodium salt. The amino acid, acid salt of amino acid, or alkaline salt of amino acid is glycine, glycine, hydrochloride, L-alanine, DL-alanine, L-threonine, DL-threonine, L-isoleucine, L-valine, L-phenyl alanine, L-glutamic acid, L-glutamic hydrochloride, sodium L-glutamate, or L-lysine; and the buffer is alkaline metal salt of phosphoric acid, sodium tartarate, sodium acetate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, calcium carbonate, or aluminium hydroxide.

USE/ADVANTAGE - Addn. of amino acid, acid salt of amino acid, or alkaline salt of acino acid, and the buffer can improve stability of benzimidazole cpd.; useful for treating for ulcers.

In an example, omeprazole (5.0mg), glycine (2.5mg), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.12H<sub>2</sub>O (2.5mg), crystalline cellulose (4.0mg), hydroxy propyl cellulose with low substitution level (4.0mg), hydroxy propyl cellulose (0.5mg), and mannitol (56.5mg) were formed into granule with 14-24 mesh

Dwg.0/0

Title Terms: ANTI; ULCER; AGENT; CONTAIN; BENZIMIDAZOLE; COMPOUND; AMINO; ACID; BUFFER; STABILISED

Derwent Class: B02; B05

International Patent Class (Main): A61K-031/44

International Patent Class (Additional): A61K-009/20; A61K-047/18;  
A61K-031/44; A61K-031-195

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D05; B10-B02C; B12-E08

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* C216 D012 D022 D711 F011 F012 F013 F014 F015 F431 G030 G530 H5 H541  
H542 H543 H601 H684 H685 H8 K0 K4 K442 M210 M211 M240 M272 M281 M282  
M283 M311 M313 M321 M322 M332 M342 M343 M344 M362 M373 M383 M391  
M392 M412 M431 M511 M521 M530 M540 M541 M630 M782 M903 M904 P738  
R04401-M R17467-M R18483-M R19378-M R21381-M R22667-M R22683-M

\*02\* D011 D601 F012 F014 F423 F521 G010 G013 G100 H100 H101 H181 H182  
H401 H441 H481 H498 H598 J0 J011 J012 J1 J111 J171 J172 J371 L250  
M210 M211 M271 M280 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M321 M331  
M332 M333 M340 M342 M343 M349 M371 M381 M391 M412 M413 M414 M416  
M431 M510 M511 M520 M521 M530 M531 M540 M620 M630 M640 M650 M782  
M903 M904 P738 Q620 Q620 9335-18201-M

\*03\* A111 A960 C710 H4 H402 H482 H8 J0 J012 J1 J172 M280 M312 M321 M332  
M344 M381 M391 M411 M431 M510 M520 M530 M540 M620 M630 M782 M903  
M904 P738 Q503 Q620 R03810-M

\*04\* A111 A960 C710 J0 J011 J1 J171 M210 M211 M262 M281 M320 M411 M431  
M510 M520 M530 M540 M620 M630 M782 M903 M904 P738 Q503 Q620 R01151-M

\*05\* A111 A940 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C803 C805 C807 M411 M431

M782 M903 M904 M910 P738 Q503 Q620 R01287-M  
\*06\* A111 A940 C101 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C805 C807 M411 M431  
M782 M903 M904 M910 P738 Q503 Q620 R01151-M  
\*07\* A212 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M431  
M782 M903 M904 M910 P738 Q503 Q620 R01510-M  
\*08\* A212 A940 C101 C108 C550 C730 C801 C802 C804 C805 C807 M411 M431  
M782 M903 M904 M910 P738 Q503 Q620 R01509-M  
\*09\* A220 A940 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C803 C805 C807 M411 M431  
M782 M903 M904 M910 P738 Q503 Q620 R01278-M  
\*10\* A313 A940 C101 C108 C550 C730 C801 C802 C804 C805 C807 M411 M431  
M782 M903 M904 M910 P738 Q503 Q620 R02020-M

Derwent Registry Numbers: 1151-U; 1278-U; 1287-U; 1509-U; 1510-U; 2020-U

Specific Compound Numbers: R04401-M; R17467-M; R18483-M; R19378-M; R21381-M  
; R22667-M; R22683-M; R03810-M; R01151-M; R01287-M; R01510-M; R01509-M;  
R01278-M; R02020-M

Generic Compound Numbers: 9335-18201-M

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

### **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**